

## Pharmaceutical and cosmetic preparations with mixed micelles.

Patent Number: EP0439042  
Publication date: 1991-07-31  
Inventor(s): PITTRÖF FOLKER DR (DE); SUPERSAXO ANDREAS DR (US)  
Applicant(s): HOFFMANN LA ROCHE (CH)  
Requested Patent:  EP0439042, B1  
Application Number: EP19910100372 19910114  
Priority Number (s): CH19900000222 19900124  
IPC Classification: A61K7/48 ; A61K9/107 ; A61K47/24 ; A61K47/28  
EC Classification: A61K9/107D, A61K7/48C10G, A61K7/48C18, A61K7/48C26D2  
Equivalents: AU636947, AU6985691, CA2033725, DE59105808D, IE67504,  IE910235,  JP4210927, NZ236823, ZA9100353

### Abstract

Topical pharmaceutical and cosmetic preparations which contain a bile acid salt, a lipid and, where appropriate, a pharmaceutical or cosmetic agent.

Data supplied from the esp@cenet database - I2





Europäisches Patentamt  
European Patent Office  
Office européen des brevets



⑪ Veröffentlichungsnummer: **0 439 042 A1**

⑫

## EUROPÄISCHE PATENTANMELDUNG

⑬ Anmeldenummer: 91100372.1

⑮ Int. Cl. 5: **A61K 7/48, A61K 9/107,  
A61K 47/24, A61K 47/28**

⑯ Anmeldetag: 14.01.91

⑰ Priorität: 24.01.90 CH 222/90

⑯ Anmelder: **F. HOFFMANN-LA ROCHE & CO.  
Aktiengesellschaft  
Postfach 3255  
CH-4002 Basel(CH)**

⑱ Veröffentlichungstag der Anmeldung:  
31.07.91 Patentblatt 91/31

⑰ Erfinder: **Pittrof, Folker, Dr.  
Hintern Weiher  
W-7800 Freiburg 36(DE)  
Erfinder: Supersaxo, Andreas Dr.  
21230 Homestead Rd 104  
Cupertino, CA 95014(US)**

⑲ Benannte Vertragsstaaten:  
**AT BE CH DE DK FR GB IT LI LU NL SE**

⑰ Vertreter: **Grossner, Lutz, Dr. et al  
Grenzacher Strasse 124 Postfach 3255  
CH-4002 Basel(CH)**

⑳ **Pharmazeutische und Kosmetische Präparate mit Mischmicellen.**

㉑ **Topische pharmazeutische und kosmetische Präparate, die ein Gallensäuresalz, ein Lipid und gegebenenfalls einen pharmazeutischen oder kosmetischen Wirkstoff enthalten.**

EP 0 439 042 A1

## PHARMAZEUTISCHE UND KOSMETISCHE PRÄPARATE MIT MISCHMICELLEN

Die vorliegende Erfindung betrifft pharmazeutische und kosmetische Präparate zur topischen Verabreichung, die ein Salz einer Gallensäure, ein Lipid und gegebenenfalls einen pharmazeutischen oder kosmetischen Wirkstoff enthalten.

Als Gallensäuresalze kommen in den vorliegenden Präparaten die in der DE-OS 2 730 570 erwähnten 5 Salze von Gallensäuren bzw.

Gallensäurederivate in Betracht, insbesondere Cholate, Glycocholate, Deoxycholate und Taurocholate, insbesondere die Alkalisalze, wie die Natriumsalze. Besonders bevorzugt ist Na-Glycocholat.

Als Lipide kommen insbesondere Phosphatidylcholine, z.B. natürliche Lecithine oder synthetische Lecithine mit abgewandelten Seitenketten (z.B. solche, die in der europäischen Patentanmeldung A2-10 0154977 beschrieben sind) in Betracht. Bevorzugt sind natürliche Lecithine wie Ei- oder Soja-Lecithin.

Das Molverhältnis zwischen Lipid und Gallensäuresalz liegt zweckmäßig in der Größenordnung von 0,1:1 bis 2:1. Bevorzugt sind Mischungsverhältnisse von 0,1:1 bis 1,5:1.

Als Wirkstoffe für die erfindungsgemäßen Präparate kommen alle therapeutisch und kosmetisch 15 wirksamen Stoffe in Betracht, die zur Anwendung auf Haut und Schleimhaut einschließlich des Auges geeignet sind.

Beispiele solcher Wirkstoffe sind Corticosteroide, wie Hydrocortison, Hydrocortisonacetat, Prednisolon, Fluorcortolon, Triamcinolonacetat; Sexualhormone, wie Estriol, Estradiol, Estradiolbenzoat; Antiphlogistika, wie Indometacin, Bufexamac, Salicylsäure, Salicylsäureamid; Immunsuppresiva, wie Cyclosporin A, FK 506 20 und immunsuppressive Retinoide, wie (all-E)-3,7-Dimethyl-9-(2-trifluormethyl)-6-nonyloxyphenyl-2,4,6,8-non-atacetaensäure; Antibiotika, wie Neomycin, Gentamycin, Polymyxin B, Bacitracin, Gramidicin, Tyrothricin, Erythromycin, Clindamycin, Tetracycline, Chloramphenicol, Fusidinsäure, Nitrofural; Antimycotika, wie Tolnaftat, Imidazol-Derivate (z.B. Miconazol, Econazol), Amorolfin, Nystatin, Amphotericin B, Flucytosin, Griseofulvin; Virustatika und Cytostatika, wie Idoxuridin, Tromantadin, Acylovir, Podophyllin, 5-Fluorouracil; Antipsoriatika, wie Anthralin und Psoralene; Retinoide, wie Tretinoin, Isotretinoin, Arotinoide; Sonnenschutzmittel, wie p-Aminobenzoësäure-Derivate, Benzimidazol-Derivate, Zimtsäure-Derivate; Hautpflegemittel, wie Panthenol; Vitamine, wie Tocopherol; Feuchthaltemittel, wie Pyrrolidoncarbonsäure und deren Na-Salz, Milchsäure und deren Na-Salz; durchblutungsfördernde Mittel, wie Nicotinsäure-Derivate und Capsicide. Weitere Beispiele von Wirkstoffen sind Heparin, PAF-Antagonisten, Leukotrienantagonisten, Antihistaminika, 30 Mastzellblocker, Lokalanästhetika, Peptide und Proteine, insbesondere Cytokine, z.B. Interferon und Interleukin.

Beispiel von topischen Applikationsformen sind Lösungen, Lotionen, Sprays, Crèmes, Gele, Salben und Schäume.

Die Herstellung der erfindungsgemäßen Präparate kann unter Anwendung von in der Galenik an sich 35 bekannten Technologien erfolgen, wobei der Wirkstoff oder die Wirkstoffe in Form einer wässrigen Lösung von Gallensäuresalz-Lipid-Mischmicellen eingesetzt werden.

Aus diesen Lösungen werden Gele durch Zusatz eines oder mehrerer anionischer (z.B. Carbomer, Carboxymethylcellulosen und deren Salze, Xanthane, Bentonite, Montmorillonite), kationischer (z.B. Polyquaternium) oder nichtionischer Gelbildner erhalten. Vornehmlich werden aber nichtionische Gelbildner wie: 40 Methylcellulose, Hydroxyäthylcellulose, Hydroxypropylcellulose, Hydroxypropylmethylcellulose, Polyvinylpyrrolidon, Polyvinylalkohol und deren Copolymeren, z.B. mit Vinylacetat eingesetzt.

Schäume können als äthanolhaltige wässrige Mischmicelllösungen in Druckgaspackungen, die etwa 10 Gew.-% Treibgas, z.B. FKW 12/114(40:60) enthalten, vorliegen bzw. durch Versprühen aus solchen Druckgaspackungen erzeugt werden. Sprays können aus der Lösung mittels konventioneller Zerstäuber 45 erzeugt werden.

Zur Herstellung von Crèmes und Salben wird, z.B. wie in der DE-OS 2730570 beschrieben, eine wässrige micelläre Wirkstofflösung bereitet. Diese Lösung wird in eine konventionelle Crème- oder Salbengrundlage eingearbeitet. Für diesen Zweck ist jede konventionelle Crème- oder Salbengrundlage geeignet. Solche Grundlagen können auf der Basis von bekannten Hilfsstoffen wie Polyäthylenglykolen, 50 Paraffinen, Wachsen, Fetten und fettähnlichen Stoffen aufgebaut sein und als Oel-in-Wasser oder als Wasser-in-Oel-Typ vorliegen.

Die erfindungsgemäßen Präparate können Hilfs- und Zusatzstoffe enthalten, insbesondere Penetrationsverstärker, wie ungesättigte Fettsäuren, z.B. Oelsäure; weiterhin konventionelle Konservierungsmittel (z.B. p-Hydroxybenzoësäureester, Benzylalkohol, Phenoxyäthanol, Chlorhexidin-Salze); Antioxidantien (BHT, BHA, Tocopherol, Ascorbinsäure); Komplexierungsmittel (Na<sub>2</sub>-EDTA); Puffer (Citronensäure, Phosphorsäure).

re); Feuchthaltemittel (Propylenglykol, Glycerin, Zucker und Zuckeralkohole, z.B. Sorbitol) sowie Wasser und andere Lösungsmittel wie Aethanol, DMSO oder organische Amide.

Die erfindungsgemässen Präparate können auf der Haut, auf Schleimhäuten, z.B. buccal oder nasal als Gel, Lösung, Zerbeisskapsel oder Buccaltablette; am Auge als Crème, Salbe, Gel oder Lösung; und in den Atemwegen als Spray, angewandt werden.

Mischmicell-Lösungen von pharmazeutischen Wirkstoffen können auch in transdermalen Applikationssystemen Anwendung finden. Die erfindungsgemässen Präparate umfassen daher auch transdermale Präparate, in denen die Kombination von Wirkstoff, Gallensäure(salz) und Lipid als Lösung oder in trockener, z.B. in lyophilisierter Form enthalten ist.

Die erfindungsgemässen Präparate besitzen im Vergleich zu konventionellen Formulierungen vorteilhafte Eigenschaften, beispielsweise eine bessere Penetration des Wirkstoffs, und dessen bessere Verteilung in der Haut, sowohl für hydrophile als auch für lipophile Wirkstoffe. Bei letzteren besteht zusätzlich der Vorteil, dass auf den Einsatz von schlecht verträglichen organischen Lösungsmitteln verzichtet werden kann. Die erfindungsgemässen Präparate zeichnen sich z.B. gegenüber liposomalen Formulierungen durch bessere physikalische Stabilität und technisch weniger aufwendige Herstellung aus.

Die Präparate besitzen eine gute Verträglichkeit auf der Haut, auf Schleimhäuten und am Auge.

Primäre Augen- und Hautreizungstests mit wirkstofffreien Mischmicell-Formulierungen wurden gemäss der OECD-Guidelines durchgeführt. Die erfindungsgemässen Präparate erweisen sich alle als "non-irritating" und heben sich dadurch gebräuchlicher Solubilisatoren (z.B. mit Natriumlaurylsulfat) ab.

Es wurde gefunden, dass topische Formulierungen, die ausser Gallensäuresalz/Lipid-Mischmicellen keinen pharmazeutischen Wirkstoff enthalten, eine antimykotische Wirkung aufweisen. Die Erfindung betrifft daher auch Präparate zur topischen Verabreichung, die ausser Gallensäuresalz/Lipid-Mischmicellen keine pharmazeutischen Wirkstoffe enthalten.

Die Erfindung wird durch die nachstehenden Beispiele weiter erläutert.

Alle Operationen werden unter Inertgas durchgeführt; die Lösungsmittel werden durch Einleiten von Inertgas von Sauerstoff befreit.

### Beispiel 1

In 10,0 g Aethanol (oder einem anderen geeigneten organischen Lösungsmittel) werden 1,75 g Glycocholsäure, 1,50 g Soja-Lecithin, 0,278 g Amorolfin-HCl und 1,0 g Benzylalkohol nacheinander bei ca. 45-50 °C klar gelöst (Lösung A). 3,75 ml einer 1N NaOH-Lösung werden zu 80 ml entsalztem Wasser gegeben. Unter Rühren wird diese Lösung der Lösung A zugefügt und die Mischung mit Wasser auf 100,0 g ergänzt.

### Beispiel 2

1,75 g Glycocholsäure werden in ca. 50 g entsalztem Wasser suspendiert und durch Zugabe von NaOH gelöst. Nach Einstellen eines pH-Wertes von 6,0 werden nacheinander 1,50 g Soja-Lecithin, 0,278 g Amorolfin-HCl und 1,0 g Benzylalkohol gelöst (Lösung A). Durch Ultraschall und/oder Erwärmen lässt sich der Lösungsvorgang beschleunigen. 1,60 g Methylcellulose 4000 cP werden in 5,0 g Propylenglykol suspendiert und der Lösung A unter Rühren zugefügt. Mit Wasser wird auf 100,0 g ergänzt und das Gel bis zum vollständigen Ausquellen der Methylcellulose bei 5 °C langsam gerührt.

### Beispiel 3

In Analogie zu obengenannten Beispielen können Gele zur topischen Verabreichung von Amorolfin mit folgenden Zusammensetzungen hergestellt werden:

		3a	3b	3c
5	Amorolfin HCl	0,278	0,278	0,278 g
	Benzylalkohol	1,00	1,00	1,00 g
	Propylenglykol	5,00	5,00	5,00 g
	Lecithin	1,50	1,5	7,45 g
	Glycocholsäure	1,75	1,75	5,38 g
10	NaOH ad pH 6,0-6,2	q.s.	q.s.	q.s.
	Methylcellulose	1,6	-	- g
	Hydroxyäthylcellulose	-	1,80	1,80 g
	Aethanol	-	10,0	- g
	Wasser ad	100,0	100,0	100,0 g

Wie ein Vergleich der Penetrationsdaten zeigt, werden sehr viel bessere Wirkstoffkonzentrationen sowohl in der Hornhaut als auch in den tieferen Hautschichten mit den Gallensäuresalz/Lecithin-Systemen erreicht als bei Einsatz von klassischen Crèmes.

Formu- lierung	Dosis	Zeit (h)	Haut- oberfl.	Str. corneum	Rest- haut	Kammer- flüssigkeit	
Gel von Bsp. 3a	0,25%	16	9,99 66,6	1,74 11,6	3,22 21,5	0,05 0,3	( $\mu\text{g}/\text{cm}^2$ ) (%)
Gel von Bsp. 3b	0,25%	16	5,04 33,6	3,71 24,7	6,21 41,4	0,04 0,3	( $\mu\text{g}/\text{cm}^2$ ) (%)
Gel von Bsp. 3c	0,25%	16	11,92 79,4	1,41 9,4	1,65 11,0	0,02 0,1	( $\mu\text{g}/\text{cm}^2$ ) (%)
Crème	0,25%	16	14,19 94,6	0,32 2,1	0,48 3,2	0,01 0,1	( $\mu\text{g}/\text{cm}^2$ ) (%)

### Beispiel 4

Eine Mischmicell-Lösung von Isotretinoin kann folgende Zusammensetzung aufweisen:

	Isotretinoin	50 mg
5	dl- $\alpha$ -Tocopherol	10 mg
	Na <sub>2</sub> -EDTA	30 mg
	Lecithin	16,9 g
10	Glycocholsäure	8,85 g
	Benzylalkohol	1,0 g
	NaOH ad pH 6	q.s.
	Wasser ad	100,0 g

15 Diese Mischmicell-Lösung kann analog Beispiel 2 zu einem Gel verarbeitet werden.  
Das Gel kann zur topischen Behandlung z.B. von Akne angewandt werden.

Beispiel 5

20 Eine Mischmicell-Lösung von Tretinoïn kann folgende Zusammensetzung aufweisen:

	Tretinoïn	20 mg
25	dl- $\alpha$ -Tocopherol	— 10,0 mg
	Lecithin	16,9 g
	Glycocholsäure	8,85 g
30	NaOH ad pH 6	q.s.
	Benzylalkohol	1,0 g
	Wasser ad	100,0 ml

35 Diese Mischmicell-Lösung kann wie in Beispiel 2 beschrieben zu einem Gel verarbeitet werden. Das Gel kann auch zur topischen Behandlung z.B. von Akne angewandt werden.

Beispiel 6

40 Eine Mischmicell-Lösung zur topischen Anwendung bei Psoriasis kann folgende Zusammensetzung aufweisen:

	Methyl-p-[2-(5,6,7,8-tetrahydro-5,5,8,8-tetramethyl-2-naphthyl)propyl]phenylsulfon	0,05 g
	Lecithin	16,90 g
45	Glycocholsäure	8,85 g
	NaOH ad pH 6,0	q.s.
	Benzylalkohol	1,00 g
50	Wasser ad	100,00 g

55 Die Lösung kann in Analogie zu Beispiel 2 in ein Gel übergeführt werden.

Beispiel 7

Mischmicell-Lösungen zur Herstellung eines Hydrocortison-Sprays können folgende Zusammensetzung aufweisen:

5

			(a)	(b)
10	Hydrocortison		0,25	0,50 g
	Lecithin		8,00	10,58 g
	Glycocholsäure		5,00	8,06 g
15	NaOH ad pH 6,0		q.s.	q.s.
	Benzylalkohol		1,00	1,00 g
	Wasser ad		100,00	100,00 g

20 Mit Mischmicell-Lösungen, die als Spray eingesetzt werden können, lassen sich bessere Gewebespiegel an Hydrocortison in der Haut erreichen als bei Applikation von liposomalen Trägern:

	Formu- lierung	Dosis	Zeit (h)	Haut- oberfl.	Str. corneum	Rest- haut	Kammer- flüssigkeit	
25	Mischmicell- lösung (a) von Bsp. 7	0,25%	6	12,39 82,6	1,48 9,9	1,04 6,9	0,09 0,6	( $\mu$ g/cm <sup>2</sup> ) (%)
30	Lipo- somen sol.	0,25%	6	13,46 89,7	0,68 4,5	0,84 5,6	0,02 0,1	( $\mu$ g/cm <sup>2</sup> ) (%)

35 Die Hydrocortison-Liposomen wurden analog zu einer Vorschrift von Wohlrab und Lasch (Dermatologica 174, 18(1987)) bereitet.

40 Die Lösungen 7a und 7b können als Spray zur topischen Applikation bei entzündlichen Hauterkrankungen verwendet werden.

Beispiel 8

45 Eine Mischmicell-Lösung von Panthenol kann folgende Zusammensetzung aufweisen:

50	D-Panthenol	0,50 g
	Lecithin	8,00 g
	Glycocholsäure	5,00 g
	NaOH ad pH 6,0	q.s.
	Benzylalkohol	1,00 g
55	Wasser ad	100,00 g

Die Lösung kann als Spray zur Behandlung von Hautschäden angewandt werden.

Wie ein Vergleich der in vitro-Penetrationsdaten zeigt, werden mit einer Mischmicell-Lösung deutlich höhere Panthenol-Konzentrationen in der Haut erreicht als mit einer konventionellen Salbe:

5 Formu- lierung	Panthenol- Gehalt	Zeit (h)	Haut- oberfl.	Str. corneum	Rest- haut	Kammer- flüssigkeit	
10 Lösung von Bsp. 8	0,50%	6	222,6 74,2	51,99 17,3	22,44 7,5	2,9 1,9	( $\mu$ g/cm <sup>2</sup> ) (%)
15 konventio- nelle Salbe	0,50%	6	300,9 96,4	7,70 25	2,98 1,0	0,43 0,1	( $\mu$ g/cm <sup>2</sup> ) (%)

#### Beispiel 9

20 Cyclosporin A Mischmicell-Lösungen können folgende Zusammensetzung aufweisen:

25	Cyclosporin A	1,7 - 3,7 mg
	Lecithin	30,8 - 92,4 mg
	Na-Glycohalat	19,5 - 58,5 mg
	Wasser oder Puffer ad	1,0 ml

30 Lecithin (Lipoid E PG, Lipoid KG), Natriumglycocholat und Cyclosporin werden in einem Rundkolben in 5 ml Chloroform/Methanol (1:1, V/V) gelöst. Der nach Abdampfen der organischen Lösungsmittel (40 °C) resultierende Film wird in 1 ml Wasser dispergiert und mit 1N HCl auf pH 6,0 + 0,1 eingestellt. Zur Hydratisierung des Films können auch Puffer-Lösungen wie Phosphatpuffer oder Polyalkohol-Lösungen z.B. 35 Mannitlösungen, eingesetzt werden.

#### Beispiel 10

40 Eine Mischmicell-Lösung von Vitamin A-Palmitat kann folgende Zusammensetzung aufweisen.

45	Vitamin A-Palmitat	5000 IE
	Glycocholsäure	23,6 mg
	Lecithin	35,0 mg
	Propylenglykol	50,0 mg
	Aethanol	50,0 mg
50	NaOH ad pH 6,0	q.s. mg
	Benzylalkohol	10,0 mg
	Wasser	ad 1000,0 mg

55 In dem Gemisch aus Propylenglykol, Aethanol und Benzylalkohol werden Glycocholsäure, Lecithin und das Tocopherol-stabilisierte Vitamin A-Palmitat klar gelöst. Der pH-Wert der Lösung wird mit NaOH auf 6,0 + 0,1 eingestellt. Anschliessend wird mit Wasser auf 1000 mg ergänzt.

Beispiel 11

Tocopherolacetat-Mischmicell-Lösungen zur topischen Anwendung können folgende Zusammensetzung aufweisen:

5

## 11a) Formulierungen mit Na-Glycocholat als Detergens

		<u>a1</u>	<u>a2</u>
10	dl- $\alpha$ -Tocopherolacetat	2,0	5,0 g
	dl- $\alpha$ -Tocopherol	0,05	0,05 g
	Na-Glycocholat	2,0 - 3,39	5,0 g
15	Lecithin	3,0 - 5,0	10,0 g
	Propylenglykol	5,0	5,0 g
	Aethanol	5,0	5,0 g
20			
	Benzylalkohol	1,0	1,0 g
	Wasser	ad 100,0	100,0 g
25			

Aethanol, Tocopherol, Tocopherolacetat, Propylenglykol, Benzylalkohol, Lecithin und Na-Glycocholat werden nacheinander zugefügt und unter leichtem Erwärmen klar gelöst. Danach wird mit Wasser versetzt und der pH-Wert auf 6,0 eingestellt.

30 Formulierungen von Tocopherolacetat (2%) auf der Basis von Lecithin-Gallensalz-Mischmicellen zeichnen sich gegenüber konventionellen Tocopherolacetat-Solubilisaten dadurch aus, dass nur physiologische Solubilisatoren eingesetzt werden. Dennoch ist die in-vitro Hautpenetration aus der Mischmicell-Lösung leicht besser als aus einem analogen, konventionellen Solubilisat mit 10% PEG-36 Castor Oil.

Nach einer Penetrationszeit von 6 h wurde folgende Verteilung in der Schweinehaut bestimmt:

35

	<u>Formulierung mit</u> <u>2% Tocopherolacetat</u>	<u>Haut-</u> <u>oberfl.</u>	<u>Str.</u> <u>corneum</u>	<u>Rest-</u> <u>haut</u>
40	Mischmicell-Lösung 1)	88,8%	8,9%	2,3%
	konventionelles Solubilisat	90,4%	7,8%	1,8%

45

1) 3,5% Lecithin und 2,47% Na-Glycocholat

50 11b) Formulierungen mit Na-Cholat als Detergens

55

	dl- $\alpha$ -Tocopherolacetat	2,0 g
	dl- $\alpha$ -Tocopherol	0,05 g
5	Na-Cholat	2,5 g
	Lecithin	3,0 g
	Propylenglykol	5,0 g
10	Aethanol	5,0 g
	Wasser	ad 100,0 g

15 Eine Lösung von Tocopherolacetat und Tocopherol (2,0 + 0,05 g) in Aethanol und das in Chloroform/Methanol (1:1) gelöste Lecithin (3,0 g) werden gemischt und im Vakuum zu einem Film getrocknet. Der Film wird in 5,0 g Aethanol und 5,0 g Propylenglykol in der Wärme gelöst. Anschliessend wird diese Lösung mit einer wässrigen Lösung von 2,0 g Na-Cholat versetzt, geschüttelt und erwärmt. Mit 1N HCl wird der pH-Wert auf 6,0 + 0,1 eingestellt und mit Wasser auf 100,0 g ergänzt. Sodann wird bei 20 Raumtemperatur solange gerührt, bis eine klare Lösung entstanden ist (ca. 18 Stunden).

#### Patentansprüche

1. Pharmazeutisches oder kosmetisches Präparat zur topischen Verabreichung, enthaltend ein Salz einer Gallensäure, ein Lipid und gegebenenfalls einen pharmazeutischen oder kosmetischen Wirkstoff.
2. Präparat nach Anspruch 2, dadurch gekennzeichnet, dass das Salz der Gallensäure Na-Glycocholat ist.
3. Präparat nach Anspruch 2, dadurch gekennzeichnet, dass das Lipid Phosphatidylcholin, insbesondere natürliches Lecithin ist.
4. Präparat nach den Ansprüchen 1-3, dadurch gekennzeichnet, dass es als Wirkstoff ein Retinoid enthält.
5. Präparat nach den Ansprüchen 1-3, dadurch gekennzeichnet, dass es als Wirkstoff ein Antimykotikum enthält.
6. Präparat nach den Ansprüchen 1-3, dadurch gekennzeichnet, dass es als Wirkstoff Panthenol enthält.
7. Präparat nach den Ansprüchen 1-6 in Form einer Lösung oder eines Gels.
- 40 8. Verwendung von Mischmicellen aus Gallensäuresalzen und Lipiden in pharmazeutischen oder kosmetischen Präparaten zur topischen Verabreichung.
9. Verwendung von Mischmicellen aus Gallensäuresalzen und Lipiden als Wirkstoffe bei der Herstellung von Präparaten zur topischen Behandlung von Mykosen.

50

55



EINSCHLÄGIGE DOKUMENTE

Kategorie	Kennzeichnung des Dokuments mit Angabe, soweit erforderlich, der maßgeblichen Teile	Betrifft Anspruch	KLASSIFIKATION DER ANMELDUNG (Int. Cl.5)
X,P	WO-A-9 008 534 (SCHERING AKTIENGESELLSCHAFT) " das ganze Dokument " - - -	1-4,7-8	A 61 K 7/48 A 61 K 9/107 A 61 K 47/24 A 61 K 47/28
X	US-A-4 115 313 (IRVING LYON ET AL) " das ganze Dokument " - - -	1-3,5,7-9	
A	EP-A-0 229 561 (MOET-HENNESSY RECHERCHE) " das ganze Dokument " - - -	1-9	
A,D	FR-A-2 423 219 (F. HOFFMANN-LA ROCHE & CIE) " das ganze Dokument & DE-A-2730570 " - - - - -	1-9	
RECHERCHIERTE SACHGEBiete (Int. Cl.5)			
A 61 K			

Der vorliegende Recherchenbericht wurde für alle Patentansprüche erstellt

Recherchenart	Abschlußdatum der Recherche	Prüfer
Berlin	24 April 91	SIATOU E
KATEGORIE DER GENANNTEN DOKUMENTE		
X: von besonderer Bedeutung allein betrachtet		E: älteres Patentdokument, das jedoch erst am oder nach dem Anmelde datum veröffentlicht worden ist
Y: von besonderer Bedeutung in Verbindung mit einer anderen Veröffentlichung derselben Kategorie		D: in der Anmeldung angeführtes Dokument
A: technologischer Hintergrund		L: aus anderen Gründen angeführtes Dokument
O: nichtschriftliche Offenbarung		
P: Zwischenliteratur		
T: der Erfindung zugrunde liegende Theorien oder Grundsätze		&: Mitglied der gleichen Patentfamilie, übereinstimmendes Dokument